

(Translation)

Reference (A)

Japanese Patent Laid-open Publication: HEI8-33718

Title: Stent for Vessel

Disclosure date: February 6, 1996

Abstract:

A method of making an intravascular stent comprises (a) applying to a generally cylindrical stent body a solvent in which a polymer is dissolved and a therapeutic substance such as heparin is dispersed, and (b) evaporating the solvent.

The stent can be used to overcome the problem of restenosis following angioplasty treatment. The stent can be delivered and expanded in a selected blood vessel without losing a significant amount of drug, and provides sustained release of the drug to vascular tissue.

The present method is simple, effected by simply immersing the stent in a solvent, or by spraying the solvent onto the stent.

BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-33718

(43)公開日 平成8年(1996)2月6日

(51)Int.Cl.*

識別記号

府内整理番号

F I

技術表示箇所

A 61 M 29/02

審査請求 未請求 請求項の数33 FD (全8頁)

(21)出願番号	特願平6-109206	(71)出願人	591007804 メドトロニック インコーポレーテッド MEDTRONIC, INCORPORATED アメリカ合衆国 ミネソタ州 55432 ミ ネアポリス ノース イースト セントラ ル アベニュー 7000
(22)出願日	平成6年(1994)4月26日	(72)発明者	エリック ピー. パーグ アメリカ合衆国 ミネソタ州 55447 ブ リモスフォース ブレイス ノース 18710
(31)優先権主要番号	08/052,878	(74)代理人	弁理士 小林 十四雄 (外1名)
(32)優先日	1993年4月26日		
(33)優先権主要国	米国(US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 血管内ステント及び方法

(57)【要約】

【目的】従来技術の難点を解消し、それに適用された薬剤の治療上重要な量を有し、その薬剤の治療上重要な量を失うことなく、選択された血管に配達されると共にその中で拡張することができると共に、血管組織への薬剤の継続した放出を可能とする薬剤を含有したステント、及び、治療のための物質のコーティングをステントに適用するための簡単な方法を与えることを目的とする。

【構成】上記目的は、ステントの本体に、特にその組織に接触する表面へ、溶媒と、溶媒に溶解されたポリマーと、溶媒に分散された治療のための物質を含む溶液を適用し、そして溶媒を蒸発させることにより、血管内のステントを製造する方法により達成することができる。ステントの上の薬剤との親密な接触の中にポリマーを含むことが、薬剤がステントの拡張の間に弾力のあるマトリックス中でステント上に保持されることを許し、そして同時に、移植後の薬剤の投与の速度を遅くすることを許す。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下に挙げるステップを含んでいることを特徴とする血管内ステントを製造する方法：

(a) 全般的に円筒形のステント本体を与える；

(b) 溶媒と、溶媒に溶解されたポリマーと、溶媒に分散された治療のための物質を含む溶液をステント本体に適用する；そして

(c) 溶媒を蒸発させる。

【請求項2】 ステント本体が金属表面を有している請求項1に記載の方法。

【請求項3】 ステント本体が高分子表面を有している請求項1に記載の方法。

【請求項4】 溶液が噴霧によって適用される請求項1に記載の方法。

【請求項5】 溶液が浸漬によって適用される請求項1に記載の方法。

【請求項6】 溶液が複数回の適用及び乾燥ステップにより適用される請求項1に記載の方法。

【請求項7】 溶液における薬剤の溶解されたポリマーに対する比率が、複数回の適用ステップのいくつかで変更される請求項1に記載の方法。

【請求項8】 ポリマーが生体吸収性のポリマーである請求項1に記載の方法。

【請求項9】 ポリマーが、ポリ(レラクティックアシッド)、ポリ(ラクタイド-コーグリコライド)及びポリ(ハイドロキシプロピレート-コ-パリレート)よりなる群から選択されたものである請求項8に記載の方法。

【請求項10】 ポリマーが生体安定性のポリマーである請求項1に記載の方法。

【請求項11】 ポリマーが、シリコン、ポリウレタン、ポリエステル、ビニルホモポリマー及びコポリマー、アクリレートホモポリマー及びコポリマー、ポリエーテル及びセルロース誘導体よりなる群から選択されたものである請求項10に記載の方法。

【請求項12】 溶液における薬剤の溶解されたポリマーに対する比率が、約10:1から1:100の範囲にある請求項1に記載の方法。

【請求項13】 薬剤が、グルコルチコイド、デキサメサゾン、デキサメサゾンソジウムフォスフェート、抗凝固剤、ヘパリン、ヒルジン、ダニ抗凝固性たんぱく質、アンジオペプチド、抗有糸分裂剤及びオリゴヌクレオチドよりなる群から選択されたものである請求項1に記載の方法。

【請求項14】 以下に挙げるステップを含んでいることを特徴とする血管内ステントを製造する方法：

(a) 全般的に円筒形の金属製のステント本体を与える；

(b) 溶媒と、溶媒に溶解された生体吸収性のポリマーと、溶媒に分散されたグルコルチコイドを含む溶液を

2

ステント本体上に噴霧する；そして

(c) 溶媒を蒸発させる。

【請求項15】 溶液が複数回の適用及び乾燥ステップにより適用される請求項14に記載の方法。

【請求項16】 溶液における薬剤の溶解されたポリマーに対する比率が、複数回の適用ステップのいくつかで変更される請求項15に記載の方法。

10

【請求項17】 ポリマーが、ポリ(レラクティックアシッド)、ポリ(ラクタイド-コーグリコライド)、フィブリン、シリコン、ポリウレタン及びポリ(フォスフォエステルウレタン)よりなる群から選択されたものである請求項14に記載の方法。

【請求項18】 グルコルチコイドがデキサメサゾンである請求項14に記載の方法。

【請求項19】 以下に挙げるステップを含んでいることを特徴とする体内内腔の内側に治療のための物質を運搬する方法：

(a) 全般的に円筒形のステント本体を与える；

(b) 溶媒と、溶媒に溶解されたポリマーと、溶媒に分散された治療のための物質を含む溶液をステント本体に適用する；そして

(c) 溶媒を蒸発させ、

(d) 体内内腔の選ばれた部分に内腔を通してステントを導入する；そして

(e) ステントを放射状に拡大させて人体内腔と接触させる。

20

【請求項20】 ステント本体が金属表面を有している請求項19に記載の方法。

30

【請求項21】 ステント本体が高分子表面を有している請求項19に記載の方法。

【請求項22】 溶液が噴霧によって適用される請求項19に記載の方法。

【請求項23】 溶液が浸漬によって適用される請求項19に記載の方法。

【請求項24】 溶液が複数回の適用及び乾燥ステップにより適用される請求項19に記載の方法。

【請求項25】 溶液における薬剤の溶解されたポリマーに対する比率が、複数回の適用ステップのいくつかで変更される請求項19に記載の方法。

40

【請求項26】 ポリマーが生体吸収性のポリマーである請求項19に記載の方法。

【請求項27】 ポリマーが、ポリ(レラクティックアシッド)、ポリ(ラクタイド-コーグリコライド)及びポリ(ハイドロキシプロピレート-コ-パリレート)よりなる群から選択されたものである請求項26に記載の方法。

【請求項28】 ポリマーが生体安定性のポリマーである請求項19に記載の方法。

50

【請求項29】 ポリマーが、シリコン、ポリウレタン、ポリエステル、ビニルホモポリマー及びコポリマー

一、アクリレートホモポリマー及びコポリマー、ポリエーテル及びセルロース誘導体よりなる群から選択されたものである請求項28に記載の方法。

【請求項30】溶液における薬剤の溶解されたポリマーに対する比率が、約10:1から1:100の範囲にある請求項19に記載の方法。

【請求項31】薬剤が、グルココルチコイド、デキサメサゾン、デキサメサゾンソジウムフォスフェート、抗凝固剤、ヘパリン、ヒルシン、ダニ抗凝固性たんぱく質、アンジオペプチド、抗有糸分裂剤及びオリゴヌクレオチドよりなる群から選択されたものである請求項19に記載の方法。

【請求項32】請求項1に記載の方法で製造されたステント。

【請求項33】デキサメサゾンとポリマーの混合物によりコートされたステント。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、血管に与えられる損傷の治療のための血管内ステント及び特に治療のための物質又は薬剤が適用された骨組みを有しているステントに関するものである。

【0002】

【従来の技術】血管形成術の方法が、閉塞された動脈の治療のために人気を大いに増加してはいるが、血管形成術による治療に続く再狭窄の問題が、重要な問題のままである。再狭窄は、例えばバルーン拡大、アセレクトノミー(atherectomy)又は動脈のレーザー除去治療のような血管形成術による、動脈のふさがれた部分を開ける努力によって起こる、動脈への外傷の後に起こる末梢性又は冠動脈の閉鎖である。これらの血管形成術の方法のために、再狭窄は、血管のロケーションと傷者の長さ及び多くの他の変数に依存して、大体30-60%の率で発生する。

【0003】再狭窄の1つの側面は、単に機械的であるだけかもしれない；即ち、動脈の壁の伸縮性のリバウンド、及び/または、血管形成術の方法による血管の切開により引き起こされるものであるかもしれない。これらの機械的な問題は、ステントを使用し、切開部分を縫合すると共に血管の伸縮性のリバウンドを防止し、それによって多くの患者のために再狭窄のレベルを減少させることにより、十分に手当されている。ステントは典型的には血管の内腔にカテーテルによって挿入され、そして動脈の壁の病気にかかった部分と接触するように伸び、それによって内腔に内部のサポートを供給する。

【0004】効果的にPTCA/バルーンの上に適用されて、そして同時に影響を受けた動脈のバルーン拡張として放射状に拡大したステントの例が、PalmaZに発行された米国特許明細書第4,733,665号、Gianturcoに発行された米国特許明細書第4,800,882号、及び、Wiktorに発行され

た米国特許明細書第4,886,062号に開示されたステントを含み、これら全体に言及することによってここに取り込む。

【0005】再狭窄の別の側面が、血管形成術の方法による動脈の壁の損傷に対する自然の治療効果の反応であると思われる。治療効果があるプロセスの複雑なステップの最後の結果は、動脈が再びふさがれるまでの、内膜の肥厚、中間の平滑筋細胞の移住と増殖である。

【0006】再狭窄問題の両方の面について手当するため、内皮の細胞と共に接種された(Dichek, D. A. et al 1, Seeding of Intravascular Stents With Genetically Engineered Endothelial Cells; Circulation 1989; 80: 1347-1353)ステントを与えることが提案された。その実験では、細菌性のβ-ガラクトシダーゼ又は人間の組換え型プラスミノゲン賦活物質のいずれかのための、レトロウイルスが介する因子転換を受けたヒツジ内皮細胞は、ステンレス鋼のステントの上へ接種され、そしてステントが覆われるまで育てられた。それゆえに細胞は、それらが治療のためのたんぱく質を与えることができる血管の壁に配達することができた。

【0007】血管の壁に治療のための物質を与えるための他の方法は、ヘパリンがコートされた単純な金属製のステントで、ヘパリンのコーティングがイオン的或いは共有結合的にステントに結合しているものを含む。血管の壁に治療のための物質を与えるための更に他の方法は、PalmaZに発行された米国特許明細書第5,102,417号や国際特許出願(WO91/12779)「管腔内の薬剤を溶出する補綴」及び国際特許出願(WO90/13332)「薬剤のデリバリーを継続するステント」等で提案されている。それらの出願では、抗血小板剤と抗凝固剤と抗細胞剤及び他の薬剤が、再狭窄の発生率を減少させるためにステントに供給することが提案されている。

【0008】PalmaZに発行された米国特許明細書第4,733,665号、Gianturcoに発行された米国特許明細書第4,800,882号、及び、Wiktorに発行された米国特許明細書第4,886,062号に開示されたもののような金属製のステントが、ステントの外表面に適用された物質と治療されるための血管の組織との間で、頼密な接触を維持する能力があるので、ドラッグデリバリーのためにふさわしいことができる。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、ステントの金属の上へ治療上重要な量の物質を確保し、血管の壁と接觸するようにステントが拡張する間にステント上にそれを保持するためには、又、同時に血管の壁へのステントの上の薬のドラッグデリバリーの割合を制御するには、解決すべき重要な問題がある。

【0010】それゆえに、本発明の目的は、それに適用された薬剤の治療上重要な量を有しているステントを与えることである。

【0011】本発明の他の目的は、それに適用された薬剤の治療上重要な量を失うことなく、選択された血管に配達されると共にその中で拡張するステントを与えることある。

【0012】本発明の他の目的は、血管組織への薬剤の継続した放出を可能とする、薬剤を含有したステントを与えることある。

【0013】本発明の他の目的は、治療のための物質のコーティングをステントに適用するための簡単な方法を与えることある。

【0014】

【課題を解決するための手段】

【0015】これらと他の目的は、本発明によって成し遂げられる。我々は、ステントの本体に、特にその組織に接触する表面へ、溶媒と、溶媒に溶解されたポリマーと、溶媒に分散された治療のための物質を含む溶液を適用し、そして溶媒を蒸発させることにより、脈管内のステントを製造する方法を発見した。ステントの上の薬剤との親密な接触の中にポリマーを含むことが、薬剤がステントの拡張の間に弾力のあるマトリックス上でステント上に保持されることを許し、そして同時に、移植の後の薬剤の投与の速度を遅くすることを許す。

【0016】ステントが金属性か、高分子の表面を持っているのかを問わず、方法を適用することができる。方法は又、単にステントを溶液に浸すか、ステントに溶液を噴霧することによって適用することができるという、非常に単純なものである。コーティングの間で乾くことを許しつつ、溶液の薄い複数のコーティングを適用することによって、ステントに含められべき薬剤の量を容易に調整することができる。カーテールによる脈管内の配達のためのステントの輪郭を極度に増大させないように、全体のコーティングは、十分に薄くあるべきである。それゆえに、好ましくはコーティングはおよそ0.002インチの厚みより少なく、そして最も好ましくは0.001インチの厚みより少ない。

【0017】コーティングの接着と、薬剤が放出される割合は、適切な生体吸収性もしくは生体安定性のポリマーを選択すること、及び、溶液の中の重合体と薬剤の比によって調整することができる。この方法によって、例えばデキサメサゾン(dexamethasone)やベタメサゾン(beta etamethasone)のようなグルココルチコイド(glucocorticoids)、ヘパリン/heparin)、ヒルジン(hirudin)、トコフェロール(tocopherol)、アンジオペプチン(angiopeptin)、アスピリン(aspirin)、ACE阻害剤(ACE inhibitors)、成長因子(growthfactors)やオリゴヌクレオチド(oligonucleotides)のような薬剤、そしてより一般的には、抗血小板剤、抗凝固剤、抗有糸分裂剤、抗酸化剤、抗代謝剤及び抗炎症剤をステントに適用し、ステントの拡張の間のステントに保持し、そして制御された割合で薬を溶出することができる。

【0018】放出率は、さらに複数の層中のポリマーへの薬剤の割合を変えることによって制御することができる。例えば、外側の層における内側の層より高い薬対ポリマーの割合は、時間の経過と共に減少する、より早く早い投与量を与える。

【0019】動作に際しては、本発明により製造されたステントが、人体内腔の選ばれた部分に内腔を通して(transluminally)ステントを導入し、ステントを放射状に拡大させて人体内腔と接触させることにより、人体内腔へ薬剤を配達することができる。内腔を通した配達は、ステントの配達のために設計されたカーテールによって成し遂げられ、そして放射状の拡張は、ステントのバルーン拡張か、自己拡張かあるいは自己拡張とバルーン拡張の組み合わせによって成し遂げられる。

【0020】以下に本発明を詳細に説明する。

【0021】本発明は、脈管内のステントを製造する方法に関する。ステントの根本的な構造は、自己拡張タイプであってもバルーン拡張タイプであっても、或いは金属であっても高分子であっても、事実上いかなる設計のステントでもよい。従って、Palmazに発行された米国特許明細書第4,733,665号、Gianturcoに発行された米国特許明細書第4,800,882号、及び、Wiktorに発行された米国特許明細書第4,896,062号に開示されたもののような、金属製のステントの設計を本発明では使用することができる。

【0022】ステントは、設計にふさわしい物理的な性状を有している生体適合性の素材であれば、事実上どれによっても製造することができる。例えば、タンタルとステンレススチールは、多くのそのような設計にふさわしいと証明され、そして本発明で使用することができる。同様に、ポリエチレンテレフタレート(poly(ethylene terephthalate))、ポリアセタール(polyacetal)、ポリラクティックアシド(poly(lactic acid))、ポリエチレンオキサイド/ポリブチレンテレフタレートコポリマー(poly(ethylene oxide)/poly(butylene terephthalate)copolymer)のような生体安定性又は生体吸収性のポリマーにより製造されたステントを本発明では使用することができる。

【0023】ステントの表面が清潔で、そして製造の間に招かれるかもしれない不純物と無関係であるべきではあるが、ステントの表面は、本発明により適用されたコーティングを保持するためには、どんな特別の表面処理も必要としない。本発明により、ステントの内側と外側の両方の表面にコーティングが供給されるかもしれない。

【0024】本発明によるコートされたステントを与えるために、まず、溶媒と、溶媒に溶解されたポリマーと、溶媒に分散された治療のための物質を含む溶液が準備される。相互に矛盾しない溶媒とポリマーと治療のための物質を選ぶことは重要である。溶媒が、溶液中の

望まれた濃度でポリマーを溶液中へ導く能力があることは、不可欠である。又、選ばれた溶媒とポリマーとが、治療のための物質の治療のための性格を化学的に変えないことも不可欠である。しかしながら、治療のための物質は、溶媒の全体にわたって分散され、それが溶媒と共に本当の溶液中にあるか、或いは、溶媒の中に微粒子と*

*として分散されているようになることを必要とするだけである。ポリマーと溶媒と治療のための物質のいくつかの適当な組み合わせの例が、以下の表1に示される。

【0025】

【表1】

ポリマー	溶媒	治療のための物質
ポリ(L-ラクティックアシド)	クロロホルム	デキサメサゾン
ポリ(ラクティックアシド-コーグリコリックアシド)	アセトン	デキサメサゾン
ポリエーテルウレタン	N-メチルピロリドン	トコフェロール(ビタミンE)
シリコン接着剤	キシレン	デキサメサゾン フォスフェート
ポリ(ハイドロキシブチレート-コ-ハイドロキシバリレート)	ジクロロメタン	アスピリン
フィブリン	水(殺滅された食塩水)	ヘパリン

【0026】溶液がステントに適用され、そして溶媒は蒸発し、それによってステントの表面にポリマーと治療のための物質のコーティングを残す。典型的には、溶液は、ステントの上へ溶液を噴霧するか、溶液にステントを浸すことによってステントに適用することができる。浸漬による適用か噴霧による適用を選ぶかは、主に溶液の粘度と表面張力に依存するが、しかしながら、例えばエアブラシから得られるような微細なスプレーで噴霧することは、最も一様性のコーティングを供給し、そしてステントに適用されるべきコーティング材料の量に対する最も有効な制御を与えることがわかっている。噴霧により又は浸漬により適用されたコーティングは、いずれも改良されたコーティングの一様性と、ステントに適用されるべき治療のための物質の量に対する改良された制御を与えるには、複数の適用ステップが一般に望ましい。

【0027】選ばれたポリマーは生体適合性で、そしてステントが移植されるとき血管の壁への刺激を最小限にするポリマーでなければならない。ポリマーは、放出の望まれた率かポリマーの安定性の望まれた程度によって、生体安定性か生体吸収性のポリマーのいずれでもよいが、生体吸収性のポリマーは、生体安定性のポリマーと異なり、移植の後に長く存在して逆に慢性的な局部反応を起こすことがないので、おそらくより好ましいものである。使用し得る生体吸収性のポリマーは、ポリ(L-ラクティックアシド)(poly(L-lactic acid))、ポリカプロラクトン(polycaprolactone)、ポリ(ラクチド-コーグリコライド)(poly(lactide-co-glycolide))、

ポリ(ハイドロキシブチラート)(poly(hydroxybutyrate))、ポリ(ハイドロキシブチラート-コ-バリレート)(poly(hydroxybutyrate-co-valerate))、ポリジオキサン(polydiokanone)、ポリオルソエステル(polyorthoester)、ポリアンハイドライド(polyanhydride)、ポリ(グリコリックアシド)(poly(glycolic acid))、ポリ(D, L-ラクティックアシド)(poly(D, L-lactic acid))、ポリ(グリコリックアシド-コ-トリメチレンカーボネート)(poly(glycolic acid-co-trimethylene carbonate))、ポリフォスフォエステル(polyphosphoester)、ポリフォスフォエステルウレタン(polyphosphoester urethane)、ポリ(アミノアシド)(poly(amino acids))、シアノアクリレート(cyanoacrylates)、ポリ(トリメチレンカーボネート)(poly(trimethylene carbonate))、ポリ(イミノカーボネート)(poly(iminocarbonate))、コポリ(エーテル-エステル)(copoly(ether-esters))(例えばPEO/PLA)、ポリアルキレンオキザレート(polyalkylene oxalates)、ポリフォスファゼン(polyphosphazenes)、及び、フィブリン(fibrin)、フィブリノーゲン(fibrinogen)、セルロース(cellulose)、スターチ(starch)、コラーゲン(collagen)及びヒアルロニックアシド(hyaluronic acid)等の生体分子を含む。

【0028】また、ポリウレタン(polyurethanes)、シリコン(silicones)及びポリエステル(polyesters)のような比較的低い慢性的の組織応答の生体安定性ポリマーも使用することができ、そしてポリオレフィン(polyolefins)、ポリイソブチレンとエチレン-アルファオレフィ

ンのコポリマー (polyisobutylene and ethylene-alphaolefin copolymers) : アクリル酸ポリマーとコポリマー (acrylic polymers and copolymers) 、ポリビニルクロライド (polyvinyl chloride) のようなビニルハライドポリマーとコポリマー (vinyl halide polymers and copolymers) ; ポリビニルメチルエーテル (polyvinyl methyl ether) のようなポリビニルエーテル (polyvinyl ether s) ; ポリビニリデンフルオライド (polyvinylidene fluoride) やポリビニリデンクロライド (polyvinylidene chloride) のようなポリビニリデンハライド (polyvinylidene halides) ; ポリアクリロニトリル (polyacrylonitrile) ポリビニルケトン (polyvinyl ketones) ; ポリスチレン (polystyrene) のようなポリビニルアロマチック (polyvinyl aromatics) 、ポリビニルアセテート (polyvinyl acetate) のようなポリビニルエスチル (polyvinyl esters) ; エチレン-メチルメタクリレートコポリマー (ethylene-methyl methacrylate copolymers) のようなビニルモノマー同士又はオレフィンとのコポリマー (copolymers of vinylmonomers with each other and olefins) 、アクリロニトリル-ステレンコポリマー (acrylonitrile-styrene copolymers) 、ABS樹脂 (ABS resins) 及びエチレン-ビニルアセテートコポリマー (ethylene-vinyl acetate copolymers) ; ナイロン66 (Nylon 66) 及びポリカプロラクタム (polycaprolactam) のようなポリアミド (polyamides) ; アルキド樹脂 (alkyd resins) ; ポリカーボネート (polycarbonates) ; ポリオキシメチレン (polyoxymethylene) ; ポリイミド (polyimides) ; ポリエーテル (polyethers) ; エポキシ樹脂 (epoxy resins) 、ポリウレタン (polyurethanes) ; レーヨン (rayon) ; レーヨントリアセテート (rayon-triacetate) ; セルロース (cellulose) 、セルロースアセテート (cellulose acetate) 、セルロースブチラート (cellulose acetate butyrate) ; セルロースアセテートブチラート (cellulose acetate butyrate) ; セロファン (cellophane) ; セルロースナイトレート (cellulose nitrate) ; セルロースプロピオネート (cellulose propionate) ; セルロースエーテル (cellulose ethers) ; 及びカルボキシメチルセルロース (carboxymethyl cellulose) のような他のポリマーも、それらが溶解され、ステント上で硬化或いは重合する場合は、使用することができる。

【0029】溶液の中のポリマーに対する治療のための物質の比率は、ステントの上へ治療のための物質を確保することにおけるポリマーの効力と、コーティングが血管の組織に対し治療のための物質を放出する割合に依存する。もしポリマーがステントの上へ治療のための物質を確保することにおける効力に乏しければ、より多くのポリマーが必要とされるかもしれません。そしてよりポリマーが非常に溶け易い治療のための物質の溶出を制限する溶出マトリックスを与えるためには、より多くのポリマーが必要とされるかもしれません。ポリマーに対する治療

のための物質の広い比率が、それゆえに適切ということができる、そしておよそ10:1からおよそ1:100に変動することができる。

【0030】本発明で使用される治療のための物質は、事実上、血管への適用のための望ましい治療の特徴を持ついかなる治療のための物質でもよい。これは固体の物質と液体の物質の双方を含むことができる。例えば、デキサメサゾン (dexamethasone) やベタメサゾン (betamethasone) のようなグルココルチコイド (glucocorticoids) 、ヘパリン (heparin) 、ヒルジン (hirudin) 、トコフェロール (tocopherol) 、アンジオペプチド (angiopeptin) 、アスピリン (aspirin) 、ACE阻害剤 (ACE inhibitors) 、成長因子 (growth factors) やオリゴヌクレオチド (oligonucleotides) 、そしてより一般的には、抗血小板剤、抗凝固剤、抗有糸分裂剤、抗酸化剤、抗代謝剤及び抗炎症剤を使用することができる。

【0031】抗血小板剤は、アスピリン (aspirin) やジビリダモール (dipyridamole) のような薬を含むことができる。アスピリンは鎮痛剤と解熱剤と抗炎症剤と抗血小板剤に分類される。ジビリダモールは、それが抗血小板的特徴を有していることでアスピリンに似ている薬剤である。ジビリダモールは、冠血管拡張剤としても分類される。抗凝固剤は、ヘパリン (heparin) とクマジン (coumadin) とプロタミン (protamine) とヒルジン (hirudin) とダニ抗凝固性たんぱく質 (tick anticoagulant protein) のような薬剤を含むことができる。抗有糸分裂剤と抗代謝剤は、メソトレゼイト (methotrexate) 、アザチオブリン (azathioprine) 、ビンクリスチン (vincristine) 、ビンブラスチン (vinblastine) 、フルオロウラシル (fluorouracil) 、アドリアマイシン (adriamycin) 及びムタマイシン (mitomycin) のような薬剤を含むことができる。

【0032】

【実施例】以下の実施例は、発明の種々の側面について典型的なものである。

【0033】実施例1

デキサメタゾン (dexamethasone) の1%アセトン溶液が透明な溶液として調製された。溶液は、エアブランの容器 (Badger#200) 内に置かれた。ウルクター (Wiltor) タイプのタンタル製ワイヤーステントに、回転させつつ短い噴霧で溶液がかけられた。アセトンはステントから素早く蒸発し、ステントワイヤーの上に白い残渣を残した。すべてのステントワイヤーがコートされるまで、プロセスは繰り返された。ステントの薬剤溶出率が、リン酸塩で緩衝された食塩水 (pH=7.4) にステントを浸すことによって決定された。デキサメタゾンの痕跡が、最大31時間の間に、浸されたステント上でとどまっていることが観察された。

【0034】実施例2

デキサメタゾンの2%アセトン溶液が、デキサメタゾンの粒子が懸濁されている溶液として調製された。溶液は、

チューブ内に置かれた。ウルクタータイプのタンタル製ワイヤーステントが、素早く浸漬され、そして乾燥された。それぞれのステントが、白い表面コーティングを与えるために、12-15回溶液に浸漬された。2つのステントが血管形成術のバルーン上に置かれて、そしてバルーン上で膨張された。おおよそデキサメタゾンコーティングの80%が、ステントからはげ落ちた。

【0035】実施例3

2%のデキサメタゾンと0.5%のポリカプロラクトン(poly (caprolactone)) (Aldrich18, 160-9)のアセトン溶液が調製された。溶液は、チューブ内に置かれた。ウルクタータイプのタンタル製ワイヤーステントが、素早く浸漬され、そして乾燥された。それぞれのステントが、白い表面コーティングを与えるために、12-15回溶液に浸漬された。このようにコートされたステントが、3.5mmの血管形成術のバルーン上で拡大され、大量のコーティングが分離した。

【0036】実施例4

2%のデキサメタゾンと0.5%のポリカプロラクトン(Aldrich18, 160-9)のアセトン溶液が調製された。溶液は、チューブ内に置かれた。ウルクタータイプのタンタル製ワイヤーステントが、素早く浸漬され、そして乾燥された。それぞれのステントが、白い表面コーティングを与えるために、12-15回溶液に浸漬された。このようにコートされたステントが、3.5mmの血管形成術のバルーン上で拡大され、少量のコーティング(25%以内)のみが分離した。

【0037】実施例5

2%のデキサメタゾンの分散と1%のポリ(L-ラクティックアシッド) (poly(L-lactic acid)) (CCA Biochem, MW=550,000)の溶液を含むクロロホルム溶液が調製された。溶液は、エアブラン (Badger #250-2) 内に置かれた。ウルクタータイプのタンタル製ワイヤーステントに、短い噴霧で溶液がかけられ、そして乾燥された。それぞれのステントに、白い表面コーティングを与えるために、約20回溶液がかけられた。このようにコートされたステントが、3.5mmの血管形成術のバルーンで拡大された。コーティングは、方法を通じてステントに取り付けられてしまっていた。

【0038】実施例6

2%のデキサメタゾンの分散と1%のポリ(L-ラクティックアシッド) (CCA Biochem, MW=550,000)の溶液を含むクロロホルム溶液が調製された。溶液は、エアブラン (Badger #250-2) 内に置かれた。ウルクタータイプのタンタル製ワイヤーステントが、固定物に吊り下げられ、24回の短い噴霧(ステントの軸に垂直な4方向から8回ずつ)で溶液がかけられ、そして乾燥された。得られたステントは、約0.0006-0.0015グラムのコーティング重量を有していた。3つのステントにつき、1のステントを3.0mlのリン酸塩で緩衝された食塩水(pH=7.4)中

に、室温で搅拌せずに置き、長期の溶出試験を行った。溶出されたデキサメタゾンの量が、紫外-可視スペクトロメーター(UV-VIS spectrophotometer)で244nmの吸収を測定することによって評価された。このテストの結果を図1に示した。

【0039】実施例7

2%のデキサメタゾンの分散と1%のポリ(L-ラクティックアシッド) (Medisorb 100-L)の溶液を含むクロロホルム溶液が、1%のポリ(L-ラクティックアシッド) (Medisorb 100-L)の対照クロロホルム溶液と共に調製された。溶液は、エアブラン (Badger #250-2) 内に置かれた。ウルクタータイプのタンタル製ワイヤーステントが、3.0mmのバルーン上で拡大され、固定物に吊り下げられ、16回の短い噴霧(1秒間に2、3回ずつで、数分間の乾燥時間をねじて複数回)で溶液がかけられた。得られたデキサメタゾンでコートされたステントは、約0.0012グラムの平均コーティング重量を有し、一方、ポリマーでコートされたステントは、約0.0004グラムの平均ポリマー重量を有していた。ステントは、エチレンオキサイド(ethylene oxide)で消毒された。3つの消毒されたデキサメタゾンでコートされたステントにつき、1のステントを3.0mlのリン酸塩で緩衝された食塩水(pH=7.4)中に、室温で搅拌せずに置き、長期の溶出試験を行った。溶出されたデキサメタゾンの量が、紫外-可視スペクトロメーターで244nmの吸収を測定することによって評価された。このテストの結果を図2に示した。

【0040】デキサメタゾンでコートされたステントとポリマーでコートされた対照ステントは、Robert S. Schwartz, et al による「Restenosis After Balloon Angioplasty- A Practical Proliferative Model in Porcine Coronary Arteries」(Circulation 82 (6): 2190-2200, Dec. 1 1990) 及び Robert S. Schwartz, et al による「Restenosis and the Proportional Neointimal Response to Coronary Artery Injury: Results in a Porcine Model」(J. Am. Coll. Cardiol; 19: 267-74 Feb. 1992)に記載の方法により、8頭の豚(各々のタイプにおいてN=12である)の冠動脈に移植され、対照と比較して、デキサメタゾンでコートされたステントは動脈損傷に伴う増殖の量を低減するという結果を得た。

【0041】発明が特有の態様と具体例に関連して上記のように記述されたが、当業者であれば、発明がそのように限定される必要はなく、数々の他の態様、具体例、使用及び態様、具体例、使用からの発展が、発明の概念から離れることなく可能であるということは、理解されるであろう。

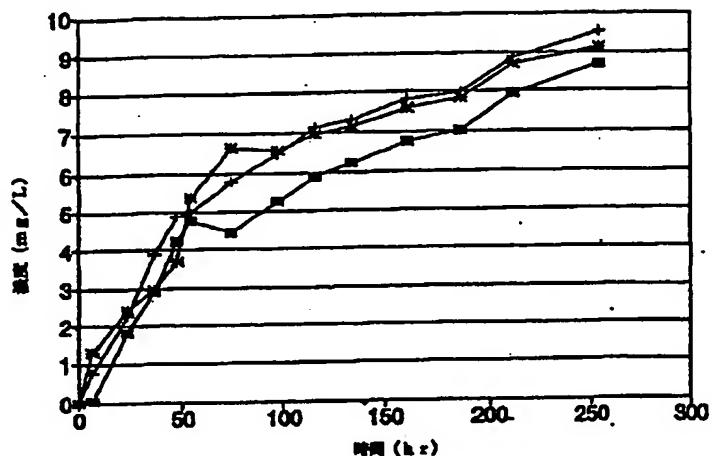
【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、実施例8によるデキサメタゾンとポリ(L-ラクティックアシッド)のコーティングを有する本発明のステントの溶出概要を示す図表である。

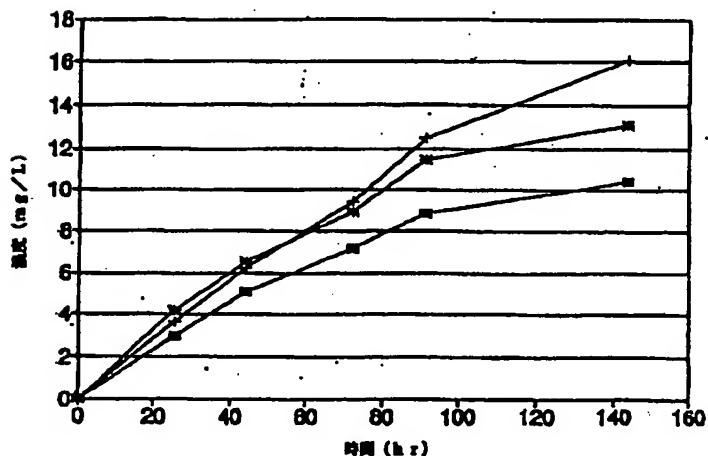
【図2】図2は、実施例7によるデキサメタゾンとポリ

(L-ラクティックアシッド) のコーティングを有する、*る。
本発明の消毒されたステントの溶出概要を示す図表である*

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 ロナルド ジェイ. タッチ
アメリカ合衆国 ミネソタ州 55442 プ
リモスフィフティファースト ストリート
アベニュー ノース 12330

(72)発明者 マイケル ドロア
アメリカ合衆国 ミネソタ州 55436 エ
ディナウェストリッジ ブールエバード
6227

(72)発明者 ロドニー ジー. ウォルフ
アメリカ合衆国 ミネソタ州 55361 ミ
ネトンカ ビーチ ラファイエ ロード
2316

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.